

فصل ۵:

---

مطالعه کنونی به بررسی اثرات داروی فلووکسامین بر توانایی های شناختی بیماران اسکیزوفرنی پرداخت. بعلاوه، این مطالعه اثرات این دارو بر علائم منفی بیماران و نیز فاکتورهای مؤثر احتمالی در این ارتباط شامل سن، میزان تحصیلات، محل سکونت، مصرف سیگار، سن شروع بیماری و تعداد دفعات بستری را مورد بررسی قرار داد. مطالعه کنونی نشان داد که بطور میانگین امتیاز مقیاس حافظه وکسلر-۳ شرکت کنندگان در مطالعه در مقایسه قبل و بعد از دریافت فلووکسامین افزایش یافته است، که نشان دهنده بهبودی در توانایی هایی شناختی این بیماران با دریافت دوره ی درمانی فلووکسامین می باشد.

مطالعه کنونی نشان داد که احتمالاً داروی فلووکسامین در بهبود توانایی های شناختی بیماران اسکیزوفرنی، و بطور خاص حافظه آنان می تواند تأثیرگذار باشد. این موضوع با نتایج بررسی های محدود گذشته قابل مقایسه می باشد. در مطالعه موردی ایو در سال ۲۰۰۷، یک دختر ۲۰ ساله بدنبال تشخیص اسکیزوفرنی که دچار اختلالاتی در تمرکز، توجه، حافظه و عملکردهای روزانه بود، تحت درمان با پاروکستین بمنظور بهبودی اختلالات اضطرابی قرار گرفت. پس از بمدت ۵ ماه درمان با پاروکستین، نه تنها اضطراب بیمار کاهش و اختلالات شناختی بهبود نیافته بود، بلکه تشدید اختلال اضطراب وی گزارش شد. به این ترتیب درمان با پاروکستین قطع شد و سه ماه پس از آن بیمار تحت درمان با فلووکسامین ۵۰ میلی گرم در روز قرار گرفت. پس از گذشت یک ماه از درمان با فلووکسامین بیمار از بهبود توانایی هایش در پیگیری روال داستان سریال های درام تلویزیون خبر داد که با ارتقا تمرکز وی همراه بود. بعلاوه توانایی های وی نیز در انجام کارهای روزانه، نظیر کار منزل نیز بهبودی نشان داد.

مطالعه موردی بعدی که در سال ۲۰۱۰ توسط نیتسو و همکاران انجام گرفت، یک دختر جوان ۲۴ ساله با تشخیص اسکیزوفرنی در ۲۱ سالگی، که تحت درمان با ریسپریدون ۱ میلی گرم روزانه بعنوان درمان پایه قرار داشت، تحت درمان کمکی با فلووکسامین بمقدار ۵۰ میلی گرم روزانه قرار گرفت. پس از دریافت یک ماه درمان فلووکسامین، تغییرات ذیل در اختلالات حاصل از بیماری اسکیزوفرنی در بیمار گزارش شد: (۱) امتیاز علائم منفی وی که توسط تست معیار سنجش علائم منفی اندازه گیری شده بود، از ۶۹ به ۴۱ کاهش یافت؛ (۲) اختلالات شناختی وی بهبود یافت که بصورت افزایش امتیاز بیمار در تست روانی حروف و تست استروپ تظاهر یافت. البته در مقاله این مطالعه این موضوع مطرح گردیده است که احتمال می رود بخشی از بهبودی توانایی های شناختی بیمار تحت تأثیر بهبودی در علائم منفی بیماری وی بوده است. در نهایت برپایه مطالعه هاشیموتو و همکاران که در نمونه حیوانی توانستند نشان دهند که فلووکسامین (و نه پاروکستین) احتمالا می تواند به بهبودی اختلالات شناختی ایجاد شده در موشها توسط فن سیکلیدین کمک کند که این تأثیر از طریق فعالیت آگونیستی این دارو بر گیرنده سیگما-۱ احتمالا تسهیل می گردد، نیتسو و همکاران نیز پیشنهاد کردند که تأثیر فلووکسامین بر اختلالات شناختی بیمار مشاهده شده در مطالعه آنان نیز احتمالا در نتیجه فعالیت آگونیستی این دارو بر گیرنده سیگما-۱ بوده است. نتایج مطالعه کنونی از این نظر که توانست شواهدی بر تأثیرگذاری احتمالی فلووکسامین بر توانایی شناختی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی فراهم کند مشابه با این دو مطالعه موردی می باشد. اما، از آنجایی که روش های متفاوتی برای ارزیابی توانایی های شناختی هم در این دو مطالعه

موردی در مقایسه با هم و هم در مقایسه مطالعه کنونی با این دو مطالعه بکار گرفته شده است و نیز حوزه هایی از توانایی های شناختی که مورد ارزیابی قرار گرفته شده است میان این مطالعات متفاوت است، این مطالعات با یکدیگر به طور کامل قابل مقایسه نمی باشند. به هر ترتیب، در مجموع می توان عنوان داشت که مطالعه کنونی شواهد بیشتری در تأیید تأثیرگذاری احتمالی داروی فلووکسامین در بهبودی اختلالات شناختی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی توانست فراهم آورد که همراستا با نتایج حاصل از مطالعات موردی گذشته می باشد.

نکته دیگری که ضروری است تا در اینجا به آن اشاره شود، موضوعی است که در مطالعه نیتسو و همکاران به آن پرداخته شده است. در این مطالعه می خوانیم که بهبودی اختلالات شناختی بیمار مورد مطالعه می توانسته در نتیجه تأثیر فلووکسامین بوده باشد؛ اما، از آنجائیکه درمان کمکی با فلووکسامین به بهبودی علائم منفی بیماری نیز کمک کرده است، شاید بتوان بخشی از بهبودی توانایی های شناختی را در نتیجه بهبودی علائم منفی بیماری انگاشت. در مطالعه کنونی، ما توانستیم نشان دهیم که درمان با فلووکسامین بدون بهبودی معناداری در علائم منفی بیماران، با بهبودی در توانایی های شناختی آنان همراه بوده است. از این رو مطالعه جاری شواهدی در تأیید این فرضیه که بخشی از اثرگذاری فلووکسامین بر توانایی های شناختی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی از طریق تأثیر این دارو بر بهبودی علائم منفی و ثانویه به بهبودی علائم منفی بیماران اعمال می گردد، نتوانست ارائه دهد. به این ترتیب،

این فرضیه همچنان با علامت سؤال جدی روبروست و نیاز به مطالعات بیشتری در آینده برای بررسی دقیق تر این فرضیه با کنترل عوامل مخدوش کننده مؤثر وجود دارد.

نتایج متناقضی از بررسی مطالعات گذشته که به ارزیابی اثربخشی داروی فلووکسامین در درمان علائم منفی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی پرداخته اند، بدست می آید که در ادامه به تفصیل پیرامون آن صحبت خواهیم کرد. علاوه بر این نتایج مطالعات مروری سیستماتیک و متاآنالیز نیز در این باره همسو نبوده است، چرا که مطالعه سپهری و همکاران که در سال ۲۰۰۷ به چاپ رسید، نتوانست شواهد کافی برای اثربخش بودن داروی های مهارکننده ی انتخابی گیرنده سرتونین بدست آورد. این در حالی است که در مطالعه کیشی و همکاران که در سال ۲۰۱۳ به چاپ رسید، فلووکسامین را بعنوان داروی مؤثری برای درمان علائم منفی بیماران اسکیزوفرنی پیشنهاد کرد. برای نخستین بار در سال ۱۹۹۲، سیلور و همکاران در کارآزمایی بالینی دوسوکوری به بررسی تأثیر فلووکسامین بر علائم منفی بیماران دچار اسکیزوفرنی مزمن در مقایسه با گروه کنترل پرداختند. مطالعه آنان نشان داد که فلووکسامین در مقایسه با پلاسبو تأثیر معناداری از نظر آماری در درمان علائم منفی اسکیزوفرنی دارد. در مطالعه دیگری که سیلور و همکاران در سال ۲۰۰۰ روی نمونه بزرگتری انجام دادند، باز هم نتوانستند نتایج مطالعه قبلی خود را تکرار کنند. به این ترتیب که پس از ۶ هفته درمان بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی با فلووکسامین روزانه ۱۰۰ میلی گرم، علائم منفی بیماران که با تست معیار سنجش علایم منفی اندازه گیری شده بود در مقایسه با قبل از درمان کاهش معناداری از نظر آماری نشان داد. در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۰

توسط رزنيک و همکاران انجام شد، بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی به مدت ۸ هفته تحت درمان با فلووکسامین به مقدار ۲۰۰ میلی گرم روزانه قرار گرفتند. این مطالعه نتوانست نشان دهد که بین فلووکسامین و درمان تک دارویی با داروهای آنتی سایکوتیک تفاوتی از نظر تأثیر بر کاهش علائم منفی وجود دارد. در مطالعه چایچن و همکاران در سال ۲۰۰۴، بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی به مدت ۶ هفته تحت درمان با فلووکسامین به میزان ۵۰ میلی گرم روزانه قرار گرفتند، این مطالعه نیز از نشان دادن تفاوت معناداری میان فلووکسامین و پلاسبو در درمان علائم منفی اسکیزوفرنی باز ماند. در سال ۲۰۱۲ نیتسو و همکاران به بررسی فلووکسامین در بهبود علائم منفی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی طی کارآزمایی بالینی دوسوکوری پرداختند، این مطالعه نیز نتوانست تفاوت معناداری از نظر آماری میان فلووکسامین و پلاسبو در بهبود علائم منفی بیماران با استفاده از تست معیار سنجش علائم منفی نشان دهد. به هر روی، نتایج متاآنالیز کیشی و همکاران که به بررسی یکجای کلیه مطالعاتی که پیشتر به آن اشاره کردیم پرداخته است، مؤید آن است که داروی فلووکسامین بعنوان داروی کمکی در درمان علائم منفی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی می تواند مؤثر باشد. علاوه بر این، داروی فلووکسامین بخوبی توسط بیماران کنترل می شود. مطالعه کنونی نیز نتایجش با مطالعه رزنيک، چایچن، و نیتسو قابل مقایسه می باشد، از این رو که مطالعه کنونی مانند این مطالعات از نشان از عدم تأثیر فلووکسامین بر علائم منفی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی داشت. از سوی دیگر، شاید نتوان بطور کامل این نتایج را همراستا با یکدیگر دانست، چراکه طراحی این مطالعات با یکدیگر متفاوت می باشد و از همین رو سطح شواهدی که بوسیله

این مطالعات فراهم آمده است تفاوت خواهد داشت. از سوی دیگر، تناقضی که میان نتایج مطالعات مختلف با یکدیگر و نیز با مطالعه کنونی وجود دارد، نیاز به بررسی بیشتر در این زمینه با حجم نمونه بالاتر و نیز با طول مدت بیشتر درمان را مطرح می کند.

فاکتورهای احتمالی مؤثر بر ارتباط دارودرمانی با فلووکسامین و توانایی های شناختی در مطالعه کنونی مورد بازشناسی قرار گرفت. از میان فاکتورهای ارزیابی شده، مطالعه کنونی توانست نشان دهد که هرچه بیماران سطح تحصیلات پایین تر داشته، محل سکونت در مناطق روستایی (در مقابل مناطق شهری) واقع بوده، و سیگار مصرف می کرده است (میتواند به دلیل اثر سیگار روی شناخت بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا توجیه شود)، با دریافت فلووکسامین احتمال مشاهده افزایش معناداری در توانایی های شناختی آنان که بوسیله مقیاس حافظه وکسلر-۳ اندازه گیری شده، در مقایسه با بیمارانی که این ویژگی ها را نداشتند بیشتر بوده است.

از محدودیت مطالعه کنونی میتوان به طولانی بودن زمان برای پر کردن پرسشنامه ها بخاطر حجم بالای سوالات اشاره کرد که به خودی خود میتواند به دنبال ایجاد خستگی در ازمون دهنده ها منجر به کاهش دقت آنها در پاسخگویی به تست ها شود. از دیگر محدودیت های مطالعه میتوان به عدم دسترسی به بیماران زن با ویژگی های مورد نیاز برای شرکت در چنین مطالعه ای اشاره کرد. به این ترتیب همچنان نمیتوان راجع به تاثیر این درمان بر روی خانمهای مبتلا به اسکیزوفرنیا بر اساس مطالعه

جاری استنباطی مطرح کرد. این موضوع خود تعمیم پذیری نتایج حاصل از مطالعه کنونی را به جمعیت بیماران اسکیزوفرنی محدود می سازد. به هر ترتیب، مهمترین محدودیت مطالعه کنونی را می توان عدم وجود گروه کنترل برای مقایسه اثربخشی درمان در مقایسه با پلاسبو دانست. از آنجایی که در مطالعات مداخله ای، بالاترین سطح شواهد بوسیله مطالعات کارآزمایی بالینی دوسوکور فراهم می آید، برای بدست آوردن شواهد بیشتری در تأیید و یا رد سودمندی فلووکسامین برای تجویز در درمان اختلالات شناختی اسکیزوفرنی که هدف نهایی مطالعاتی نظیر مطالعه کنونی می باشد، نیاز به سطح بالاتری از شواهد وجود دارد. طراحی مطالعه ای مشابه با مطالعه کنونی که در آن از رویکرد تصادفی برای توزیع بیماران در دو گروه دارودرمانی و پلاسبو استفاده شود، ساختاری دوسوکور داشته باشد و دوره ی درمانی به اندازه کافی طولانی باشد که دارو به سطح درمانی مناسب در بدن بیمار برسد، بنظر دانسته های کنونی ما را درباره اثرگذاری فلووکسامین بر اختلالات شناختی اسکیزوفرنی یک گام به جلو خواهد برد. علاوه بر این، در مطالعه کنونی تنها بخشی از توانایی های شناختی بیماران اسکیزوفرنی که قابل ارزیابی با مقیاس وکسلر- ۳ بوده است مورد مطالعه قرار گرفت. از این رو، نیاز به بررسی بیشتر سایر حوزه های توانایی های شناختی نظیر تمرکز و توجه، و بررسی تأثیر دارودرمانی با فلووکسامین بر این حوزه های توانایی های شناختی بیماران اسکیزوفرنی همچنان ضروری و باقی است.

در مجموع نتیجه گیری از مطالعه کنونی را می توان اینطور مطرح کرد که احتمالاً درمان با فلووکسامین، بعنوان درمان کمکی، بر بخشی از توانایی های شناختی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا مرد



که قابل ارزیابی با مقیاس حافظه وکسلر-۳ می باشد مؤثر است. این اثرگذاری بوسیله ی متغیرهای سطح تحصیلات، محل سکونت، و مصرف سیگار احتمالاً تحت تأثیر قرار می گیرد. از این رو امید است که با بررسی های بیشتر و دقیق تر در این حوزه بتوان در آینده نزدیک به درمان های مؤثرتری برای اختلالات شناختی بیماران اسکیزوفرنی که تا کنون درمان استاندارد برای آن وجود ندارد دست یافت.